抗菌环肽的研究进展

戈家傲[1]，刘畅[1]，龚建刚[2]，刘艳琴[1*]
河北农业大学理工学院　河北农业大学食品科技学院　河北 沧州
061100

摘　要：鉴于禽类细菌性疾病对养禽业健康发展的不利影响，人们急需开发改善细菌耐药性的新型敏感性抗菌药物，使其达到治疗细菌性疾病的目的。环肽较线性肽因具有更多的生物活性和医药价值而成为抗菌药物的候选者。本文主要从天然抗菌环肽的发现、抗菌环肽的合成、环肽类抗菌药物的应用现状三个方面进行综述，期望有利于读者进一步了解抗菌环肽的研究概况，为开发新型抗菌环肽药物提供帮助。

关键词：环肽；抗菌活性；抗菌机理；细菌性疾病；细菌耐药性

Research Progress of Antibacterial Cyclopeptides

Jia-ao GE[1], Chang LIU[1], Jian-gang GONG[2], Yan-qin LIU[1*]
College of Science and Engineering, College of Food Science and Technology,
Agricultural University of Hebei, Cangzhou, Hebei, 061100, China

1 College of Science and Engineering, Agricultural University of Hebei, Cangzhou, Hebei, 061100, China

1 College of Science and Engineering, Agricultural University of Hebei, Cangzhou, Hebei, 061100, China

2 College of Food Science and Technology, Agricultural University of Hebei, Baoding, Hebei, 071000, China

1* College of Science and Engineering, Agricultural University of Hebei, Cangzhou, Hebei, 061100, China

Abstract： In view of the adverse effects of avian bacterial diseases on the healthy development of the poultry industry, there is an urgent need to develop new sensitive antimicrobial agents that improve bacterial resistance so as to achieve the purpose of treating bacterial diseases. Cyclic peptides are candidates for antibacterials because they have more

作者简介：戈家傲（1995-），女，研究方向：制药工程，E-mail：gege060640@163.com 手机：15612702007
通讯作者：刘艳琴（1968-），女，博士，研究方向：生物制药，E-mail: liuyqjiang@163.com　手机：15227220651
受河北农业大学留学博士专项 资助 项目编号是 ZD201624

biological activities and medicinal properties than linear peptides. This article mainly reviews the discovery of natural antibacterial cyclic peptides, the synthesis of antibacterial cyclic peptides and the application status of antibacterial cyclic peptide drugs. It is expected to help readers to further understand the research situation of antibacterial cyclic peptides and provide assistance for the development of new antibacterial cyclic peptide drugs.

Key words： cyclic peptides; antibacterial activity; antibacterial mechanism; bacterial diseases; bacterial drug resistance

近几年，随着家禽养殖规模的不断扩大和家禽产品流通的日益加快，家禽细菌性疾病的治愈难度越来越大，此类疾病已严重危害到养禽业的健康发展[1]。常见的家禽细菌性疾病有鸡大肠杆菌病、鸡李氏杆菌病、弯曲菌病等。鸡大肠杆菌病是一种由大肠杆菌病原体引起的常见疾病。它可引起心包炎、肝周炎、气囊炎、腹膜炎、输卵管炎、滑膜炎等病变。大肠杆菌被发现存在于家畜和家禽中，虽大多数形式的大肠杆菌不是致病的，但大肠杆菌 O157：H7 是致病性的。大肠杆菌 O157：H7 感染是溶血性尿毒症综合征形成的主要原因[2]。鸡李氏杆菌病被称为禽单核细胞增多症，是李氏杆菌引起的禽类散发性传染病。感染后，鸡主要表现出单核细胞增生性脑膜炎、坏死性肝炎和心肌炎等症状。李氏杆菌还易感染家畜和人，可导致流产或导致慢性病患者的脑膜炎[3]。弯曲菌病还可导致格林巴利综合征，这是美国近 50 年来最常见的弛缓性麻痹原因之一[4]。

在兽医领域，沙门氏菌最重要的血清型分别是：鸡白痢、鸡沙门氏菌（鸡伤寒）、亚利桑那菌病（Arizonosis）和其他引起沙门氏菌感染的血清型（沙门氏菌病，副伤寒感染）[5]。面对上述复杂的病原体，如何合理使用抗菌药物已成为家禽养殖业必须解决的问题，因此有必要不断选择敏感药物以达到预防和治疗细菌性疾病的目的。

环肽可以形成限制性构象而增强与靶分子的结合性能和对受体的选择性，具有低毒、易于穿透细胞膜、抵抗外肽酶和内肽酶的水解等特点，使其相较于线性肽具有更多生物学活性和医药价值[6]。环肽的种类很多，根据成环方式不同对其主要分为两类：一类是由正常肽键组成的均环肽（Homodetic cyclopeptides），其中最小的均环肽是 2，5-二酮哌嗪[7]；另一类是主链由正常肽键构成而以其他官能团成环的杂环肽（Depsipeptides or Peptolides）。目前在自然界中已经发现了许多抗菌环肽并且在实验室中抗菌环肽已被合成。在新型抗菌药物不断被研发中，一些环肽在治疗细菌性感染疾病方面也得到了广泛应用。提示其作为抗菌药物治疗

家禽细菌性感染疾病会有很好的应用前景。本文从天然抗菌环肽的发现、抗菌环肽的合成、抗菌环肽类药物的应用三个方面进行综述。

1. 天然抗菌环肽的发现

据科学研究表明，从自然界中已经发现了许多生物中含有环肽，如微生物、海洋生物以及植物[8]，并且许多环肽化合物在抗菌方面极其普遍。

1.1 微生物中的抗菌环肽

短杆菌肽 S(Gramicidin S ,GS)[9]是 20 世纪 40 年代由土壤细菌 Bacillus brevis 产生的环十肽。1944 年英国化学家理查德・辛格（Richard Synge）使用纸层析证明该化合物是一种原始的抗生素和多肽。在此研究之后科学家 Dorothy Hodgkin 和 Gerhard Schmidt 通过衍生化和共结晶最终确定了其晶体结构。它是人类历史上第一个被发现的环肽抗生素[10]。1969 年，研究者解释了 GS 是由非核糖体多肽合成酶起关键作用的催化，而非以 mRNA 为模板、tRNA 为转运工具合成的[11]。

继短杆菌肽 S 之后，人类又分离出了许多天然抗菌环肽。多粘菌素是一类在 20 世纪 40 年代发现的环脂肽类抗生素[12]。多粘菌素的变体由不同种类的类芽孢杆菌属制备[13]。1952 年万古霉素是从 Borneo 土壤中的微生物发酵产物中分离得到的，发现其对于青霉素抗性菌株有抑制作用后，其结构也被确定：它存在一个不对称二聚体[14]，这可以通过相反地对接两个 D-Ala-D-Ala 肽使不同的糖肽菌株被连接上。它含有通过羟基形成醚键的芳族氨基酸，在其环状结构中形成了七肽核心。

万古霉素的抗菌机理是其 N-末端与肽聚糖前体 UDP-N-乙酰胞壁酰五肽的 C-末端的 D-丙氨酸-D-丙氨酸残基结合。因肽聚糖前体位于细菌细胞质膜的外表面，药物在 D-Ala-D-Ala 靶点的结合位点作用阻断了细菌细胞壁中肽聚糖前体的转肽化[15]。即认为万古霉素是通过转糖基酶抑制肽聚糖链的肽聚糖前体的加入从而抑制细胞壁合成的[16]。20 世纪 80 年代从 Streptomyces roseosporus 发酵液中提取出达托霉素，它对革兰氏阳性菌有抑制作用[17]。当作用于左心心内膜炎患者时，达托霉素能抑制 MRSA 和变形链球菌而没有任何副作用[18]。在 0.78lg/ml 的 MIC 值下，它通过扰乱炭疽杆菌的膜电位来根除炭疽病菌炭疽芽孢杆菌 AP422[19]。Pogliano J 认为，达托霉素的抗菌机理是通过与细胞膜相互作用，以磷脂酰甘油依赖的方式插入到细胞膜中，因达托霉素的聚集改变了膜的曲率而产生离子穿过的通道，这导致膜电位的消失，使蛋白质、DNA 和 RNA 合成受到抑制，从而导致细菌细胞死亡[20]。

Paenibacterin 是由含 13 个氨基酸和一个 C15 脂肪酰基链组成的嗜酸芽胞杆菌（Paenibacillus thiaminolyticus）OSY-SE 产生的环脂肽，它影响革兰氏阴性和革兰氏阳性人

类病原体的生存力[21]。由于其带正电荷，Paenibacterin 体外结合带负电荷的菌内毒素，在体内可抑制耐药铜绿假单胞菌[22]。来自 B.laterosporus 的 Laterocidin 显示对 Bacillus subtilis 和 Staphylococcus aureus 的中等抑菌作用，其 MIC 值为 16-32 μ g/ mL[23]。Issara Kaweewan 等[24]利用基因组挖掘技术，分别从黄色链霉菌（NBRC 12761T）和黑色链霉菌（NBRC 15452T）中分离得到一个新的抗菌环肽（1）与其类似物脱氯霉素（2）。通过比较这两个肽的抗微生物活性，表明化合物 1 中存在的氯对其抗菌活性至关重要。

除此之外，微生物环肽在抗真菌方面也发挥着重要作用。Iturin 是由 Bacillus spp 产生的一种在农业方面有很大价值的抗真菌环状脂肽。众所周知 Iturins 是针对植物病原体的生物防治剂[25]。

1.2 海洋生物中的抗菌环肽

海洋物种约占全球生物多样性总量的 50％，在海洋生物体中，研究者们发现许多环肽具有良好的抗菌活性[26]，目前已经报道了来自海绵中的抗菌环肽。

Discodermin A[27]是在 1985 年从海绵体 Discodermia kiiensis 中分离出来的，后来被扩展到 B-D 变体，它们均显示显著的抗菌活性。通过对 Discodermin A 的进一步研究表明，它与质膜通透性有关，这可能是由于与其他具有相同活性的已知肽相比，其 N 末端具有六个连续疏水氨基残基的缘故。另外，Discodermins F-H 具有抗细菌、抗真菌和细胞毒性[28]。从 Streptomyces sp. CNS-575 中分离的金霉素 A-C 显示抗菌活性[29]。从海洋链霉菌 BW2-7 中分离出的一种抗生素万古霉素也具有环状结构[30]。从海绵来源的放线菌菌株链霉菌（Streptomyces sp.）GKU 220 的发酵液中分离出一种新的环状缩肽 rakicidin F 和已知的化合物 rakicidin C。通过 HRFABMS 和 NMR 光谱数据确定了它们的结构，Rakicidin F 表现出了对细菌的生长抑制[31]。从海洋细菌 Pseudoalteromonas sp. SANK 71903 中分离出四种新环肽，ogipeptin A、B、C、D，这些化合物对大肠杆菌具有抗菌活性，最低抑菌浓度范围为 0.25 μ g/ml 至 1 μ g/ml[32]。

一些其他的海洋环肽还具有抗真菌活性，如 20 世纪 90 年代初期，从海洋海绵 Halichondria cylindrata 中分离得到的抗真菌环状寡肽 halicylindramides（A-C）[33]；从海绵微球菌 herdinmani 分离得到的 microclerominmin；从红海海绵 Theonella swinhoei 获得的 theonellamide G[34]，它是抗真菌的环糖肽，其分子式为 $C_{75}H_{97}BrN_{16}O_{27}$。X Zhang 等人[35]通过用两性霉素 B 的 CLSI 肉汤微量稀释法作为阳性对照，研究了 microsclerodermins J、K、A 和 B 对白色念珠菌、烟曲霉和 Cry. Neoformans 的抗真菌活性，结果表明这四种物质有杀菌作用。

1.3 植物中的抗菌环肽

研究发现植物中也分离纯化出了一些环肽，如石竹科、茜草科等，然而分离出的环肽很少具有抗菌活性。来自拟南芥花叶的 BL-4 对 Staphylococcus aureus 仅显示出弱抗菌活性[36]。

2. 抗菌环肽的合成

环肽表现出多种生理活性。研究表明，如果它们具有抗菌活性则必须具有以下三个基本特性：

1)一个大的薄片状的柔性的环状结构；

2)同时具有一个极性和非极性的表面；

3)若干带正电荷的侧链基团伸出这个平面。

这些特征为合理设计环肽类抗生素分子提供了理论依据[37]。除了典型的生物合成之外，还可以通过化学合成、组合合成、基因工程等方法合成环肽。部分合成方法进行对比见表 1。目前已经设计和开发了许多抗菌环肽，发现其具有很好的药理学效能和较高的稳定性及抗降解性。

2.1 抗菌环肽的合成方法

2.1.1 抗菌环肽的生物合成

Kohli 等[39]首先在 PEGA 树脂上同相合成 Tyrocidine A 的前体线性肽，然后通过使用纯化的硫脂酶结构域 TycC TE 将线性肽环化并从树脂上分离，从而得到 Tyrocidine A。该合成方法采用除 20 种氨基酸以外的化合物，不使用 mRNA 为模板，也不需要 tRNA 作为载体，而是非核糖体多肽合成酶起到了决定作用[38]。此研究表明，细菌和真菌可使用非核糖体系统合成一些重要的肽。

2.1.2 抗菌环肽的固相合成

环肽的合成实质是重复添加氨基酸再进行环化的过程，过去的多肽合成是在溶液中进行，直到 1963 年，Merrifield 开创了固相化学。环肽的固相合成避免了分子间二聚和多聚，可以控制树脂的承载能力，减少分子间的多聚化，它在许多方面是传统的液相合成法无法比拟的。

（1）固相合成的原理

首先将所要合成肽链末端氨基酸的羧基以共价键的形式与不溶性的高分子树脂相连，然后再以这一氨基酸的氨基为合成起点，经过脱去氨基保护基并同过量的活化的下一个氨基酸的羧基发生酰化反应从而形成肽键。如此反复连接氨基酸达到所要合成的肽链长度，最后将肽链从树脂上裂解，经氧化折叠再进行纯化等处理后即得所需的多肽。

（2）过程

具体合成由下列几个循环组成：

1)去保护：Fmoc 保护的柱子和单体必须用一种碱性溶剂(piperidine)去除氨基的保护基团。

2)激活和交联：下一个氨基酸的羧基被一种活化剂所活化。活化的单体与游离的氨基反应交联，形成肽键。在此步骤使用大量的超浓度试剂驱使反应完成。

循环：这两步反应反复循环直到合成完成。

3)洗脱和脱保护：多肽从柱上洗脱下来，其保护基团被一种脱保护剂(TFA)洗脱和脱保护。

2.1.3 抗菌环肽的组合合成

组合化学的高通量合成策略已成为新药开发的一项重要合成方法。高通量合成的方式有：平行合成、裂分合成和集组式合成。在过去的研究中，环肽都是平行合成的。然而，通过平行合成无法从遗传方法中获得多样性。Split-and-pool 合成法可以大规模制备肽库，现有研究已成功制备多种肽库并进行了生物应用筛选。Tyrocidine A 是从短芽孢杆菌中提取的抗生素环十肽，其在生理条件下形成 β -折叠构象，因而与其它抗生素肽相同，它可以通过破坏细菌的细胞膜来杀死细菌。由于细胞膜的结构难以改变，因此细菌难以对这种抗生素产生抗性。然而，Tyrocidine A 可影响哺乳动物细胞膜，但在临床上需要其对微生物具有低选择性。为提高 Tyrocidine A 的治疗指数，研究人员利用已经开发的高通量合成中的 Split-and-pool synthesis 法合成并筛选及鉴定环肽类似物[40]。该方法产生 1716 个 tyrocidine A 类似物的文库并在 96 孔板中筛选抗菌活性。

表 1 抗菌环肽合成方法对比

合成方法名称	基本原理	合成实物
生物合成	非核糖体方法即绕开核糖体，不使用 mRNA 作为模板、tRNA 不作为携带工具，使用二十种氨基酸以外的其他化合物合成得到的环肽。	天然青霉素 万古霉素 达托霉素
化学合成液相法	将脱保护后的线性肽前体直接在缩合剂的缩合下成环，也可将一端(一般为 C 端)先活化，然后成环。	目前都采用固相法
化学合成固相法	先将要合成肽链末端氨基酸的羧基通过适当连接分子键合于不溶性高分子载体上，然后以此结合在固相载体上的氨基酸作为氨基组分，经过脱去氨基保护基并同过量的活化羧基组分反应接长肽链，达到所需要合成肽链的长度后，再选择适当试剂除去侧链保护基和从树脂上裂解产物。	多粘菌素 Telavancin
化学合成二硫键法	两个游离的巯基经过氧化作用形成 S-S 共价键，而在生物体内的很多激素、酶当中也发现了二硫键的存在，并且二硫键的存在可以影响多肽的空间构象和生物活性，因此我们可以通过二硫键连接形成的环肽，并对环肽进行结构	拟环状 β 防御素

	修饰，提高环肽的生物活性。	
基因工程	通过引入携带 NRPS 基因的表达质粒，合成达托霉素类脂肽的肽核心，随后与期望的酰基链偶合，可以生成一系列生物活性脂肽。	达托霉素 A54145
组合合成	在相同条件下一次同步合成一系列化合物（亦称化合物库）。	tyrocidine A 类似物

2.2 合成抗菌环肽的种类

2.2.1 阳离子两亲性抗菌环肽

阳离子两亲性多肽是有效的膜活性剂[41]，一些环 AMPs 和两亲性环状 CPPs 都具有两亲性和阳离子性质。环状 AMPs 作为新型抗微生物剂是很有吸引力的，它有希望成为多重耐药性感染的下一代疗法。短杆菌肽 S 是具有疏水性氨基酸和带电荷的氨基酸的小的两亲性阳离子环肽。根据其溶血作用，研究人员对其进行结构修饰以合成新的抗菌环肽。例如，GS10 由短杆菌肽 S 合成，用两个鸟氨酸残基取代两个带正电荷的赖氨酸残基，另外两个苯丙氨酸残基取代两个酪氨酸残基。修饰后，环肽的抗菌活性增加。Darin L Lee 和他的同事已经证明了环的大小对抗菌活性的影响，实验结果表明抗菌活性是通过将环肽的大小增加到 14 个残基来实现的[42]。CPPs 作为抗菌肽具备抗生素和分子转运蛋白双重作用。在环肽比相应的线性对应物具有更好的抗菌活性的基础上，Donghoon Oh 等[43]合成了几种两亲性环状 CPPs 及其类似物。两亲性环状 CPPs（肽 1,9,10 和 13）在 2.67-9.75 μg/mL 范围内表现出对 MRSA 的抗菌活性。其中环肽[R4W4]（1）对 MRSA 显示出最强的抗菌活性，最小抑菌浓度为 2.67 μg/mL。并且，当两亲性环状 CPPs 与抗生素如四环素组合使用时，显示它们对抗多重耐药病原体具有更强的效果。除此之外，具有自组装和特异性破坏细胞膜作用机制的两亲性环 D，L-肽也可能具有用于全身给药和治疗其他抗生素耐药性感染的潜力。

2.2.2 从防御素开始的从头设计的环肽

Annarita Falanga 等[44]利用从头设计策略，在环状 θ 防御素的启发下设计了一种由 17 个氨基酸组成的，且仅含一个二硫键的拟环状 β 防御素[45]。该分子（AMC）结合了 HBD1 的内部疏水结构域和 HBD3 的 C 末端带电区。该新型肽保留了对母体 HBD1 和 HBD3 的的抗微生物活性，并且其被发现在人血清中具有更高的稳定性。

2.2.3 环肽纳米管

环肽纳米管在 1993 年由 Ghadiri 小组首次合成，它首先由氨基酸通过肽键首尾相连形成平面的环形结构，之后再通过环肽骨架中的 C=O 和 N—H 形成分子间网络氢键，最后以 β-片层反平行方式堆积形成一种中空管状结构[46]。目前，环肽纳米管作为药物载体和抗菌剂已受到研究人员的广泛关注。具有偶数个交替的 D，L-α-氨基酸残基的环状肽可以自组装成有机纳米管。这些肽已经被证明能增强蛋白酶的稳定性，提高对细菌细胞膜的选择性和透过

性，并对金黄色葡萄球菌发挥抗微生物活性。如 Clark 等[47]首次提出以多肽自组装纳米管作为抗菌药物。之后 Fernandez-lopez 等[48]合成了基于肽纳米管的抗微生物剂，该类药物对细菌细胞膜的通透性明显提高。

3. 抗菌环肽类药物的应用现状

天然环肽和合成环肽的抗菌作用不仅为其抑制细菌性感染疾病的病原体提供了有力的依据，还为今后研制新型抗菌药物来治疗禽类细菌性疾病提供了帮助。目前已有 40 多种环肽类药物在临床使用[49]，且作为抗菌药物具有良好的效果。已经批准上市和正在开发的部分抗菌环肽见表 1。

3.1 多粘菌素

多粘菌素是一种窄谱抗生素，主要对革兰氏阴性菌有效。多粘菌素主要有 A、B、C、D 和 E 5 种，但只有多粘菌素 B 和多粘菌素 E 应用于临床，且临床上常用它们的硫酸盐和甲磺酸酸盐两种形式。其中，甲磺酸多粘菌素主要用于小动物非胃肠给药。

3.2 万古霉素

万古霉素是一种高活性的抗革兰氏阳性菌的糖肽抗生素，它现已成为治疗由耐甲氧西林葡萄球菌和耐药肠球菌引起的细菌性感染病的最常用注射药物[50]。万古霉素在治疗小鼠后被观察到小鼠血液中金黄色葡萄球菌菌落显着减少[51]。因万古霉素是人类中的最后一道抗生素，在动物中给药不便，且其十分昂贵，需要连续静脉输注[52]，故其虽在治疗动物感染方面具有很大的潜力，但在兽医中的应用受到限制。

3.3 糖脂环肽类抗生素

还存在许多用于治疗细菌感染的海外市售环肽，这几种环肽已被 FDA 认可并作为抗菌化合物进入市场。Telavancin，Dalbavancin 和 Oritavancin 是属于与万古霉素和替考拉宁相同药物类别的环状脂质糖肽。它们表现出对抗万古霉素耐药金黄色葡萄球菌和肠球菌种的强效抗菌活性。与 Vancomycin 及 Teicoplanin 类似，其包含相同的母核结构以及与 D-Ala-D-Ala 靶点的结合位点[53]。这三种抗生素都含有亲脂性侧链，这可能通过锚定于细胞膜而增加在靶点附近的停留时间或破坏细菌细胞膜的稳定性；此外，疏水尾部与细胞膜和血浆蛋白的相互作用也有助于延长药物的血浆半衰期。为了克服耐药性，一些药物由于具有协同作用而组合使用。达托霉素与 β -内酰胺药物头孢洛林组合使用可治疗 MRSA 引起的菌血症[54]。这些药物也可能用于治疗家禽或其它动物的细菌性疾病。

3.4 POL7080

POL7080 为绿脓杆菌特异性（Pseudomonas aeruginosa）的环肽类抗生素，目前处于临

床二期阶段。与前体相比，POL7080 肽显示新的作用模式。其最初以天然存在的多肽作为筛选出发点，再经多轮重复性肽库合成及筛选而获得较强的抗菌活性[55]。整个筛选过程的起始化合物是具有广谱抗菌活性的 protegrin I。其具有β-发夹结构，通过使用 D-Pro-L-Pro β-转角基序和几轮氨基酸取代来稳定二级结构，得到含 14 个氨基酸的肽。该化合物的靶点是膜蛋白 LptD，其特征在于细胞裂解能力下降，但铜绿假单胞杆菌的抗菌活性和选择性明显提高。

表 2 部分抗菌环肽药物的开发现状

抗菌环肽名称	来源	抗菌对象	抗菌效果	抗菌机制	开发阶段
短杆菌肽 S	从土壤细菌 Aneurinibacillu migulanus 中提取	治疗革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌及部分真菌引起的感染	表现出强烈的抗菌活性	破坏脂质膜和增强细菌细胞质膜的通透性	已上市
多粘菌素 B	由多黏芽孢杆菌产生的一组多肽类抗生素	治疗革兰氏阴性菌（尤其是耐药性革兰氏阴性菌）引起的感染	只对大多数革兰阴性杆菌有效	三种说法：①破坏细胞膜 ②因羟基自由基的积累破坏细菌 DNA ③中和内毒素，抑制内毒素的释放及其活力，进一步达到抑制炎症因子释放。	已上市
多粘菌素 E	由某些细菌多粘类芽孢杆菌菌株产生的抗生素	治疗大多数革兰阴性杆菌引起的感染	只对大多数革兰阴性杆菌有效	与多粘菌素 B 作用机制相同	已上市
万古霉素	从采集 Borneo 土壤中的微生物发酵产物中分离得到	治疗革兰氏阳性菌引起的感染	对金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌等作用强	抑制细胞壁合成	已上市
达托霉素	从玫瑰孢链霉菌(Streptomyces roseosporus)发酵液中提取得到	治疗革兰氏阳性菌引起的复杂皮肤感染和结构性皮肤感染	只对革兰氏阳性菌有杀菌作用	破坏细胞膜	已上市
Cubicin（注射用达托霉素）	由玫瑰孢菌发酵产生的半合成抗生素	治疗由革兰氏阳性病原体引起的皮肤和皮肤结构感染	只对革兰氏阳性菌有杀菌作用	破坏细胞膜	已上市
Nisin	由乳酸乳球菌（Lactococcus lactis)产生的多环类抗菌肽	杀死或抑制引起食品腐败的革兰氏阳性菌	对产生孢子的细菌有很强的抑制作用	破坏细胞质膜	已上市
普那霉素	由始旋链霉菌产生的一种链阳性菌素类抗生素	治疗顽固性革兰氏阳性菌感染的特选药物	对大多数革兰氏阳性菌均具有较强的杀菌活性	抑制蛋白质合成	已上市

Telavancin	半合成的环脂糖肽类药物	治疗复杂性皮肤及皮肤结构感染/医院获得性感染	对常见皮肤软组织感染病原菌以及引起肺炎的革兰氏阳性菌具有突出的体外抗菌活性	细菌细胞壁合成抑制剂	已上市
Dalbavancin	半合成的环脂糖肽类药物	治疗复杂性皮肤及皮肤结构感染	对革兰氏阳性菌具有优良的抗菌活性	细菌细胞壁合成抑制剂	已上市
Oritavancin	半合成的环脂糖肽类药物	治疗革兰氏阳性的皮肤感染	对革兰氏阳性具有抗菌活性	细菌细胞壁合成抑制剂	已上市
POL7080	使用阳离子抗菌肽 Protegrin I 作为出发点，对肽库进行迭代修改和筛选	治疗绿脓假单胞菌感染，革兰氏阴性菌感染	具有较强的抗菌活性	LptD 同源蛋白抑制剂，抑制外膜的生物合成	II 期

4 展望

环肽因其抗菌活性作为治疗剂已取得很大成功，并被认为是降低细菌耐药性的新力量。上述已经解释环肽对一些引起禽类细菌性疾病的病原体具有抑制作用，并且其在兽医临床上已经有所应用。目前环肽作为抗菌药物尚存在很多不足，如海绵环肽的抗菌作用多数停留在体外实验，很少应用于临床；许多环肽不仅具有抗菌活性还具有细胞毒性及超强的溶血作用；在天然产物中的含量很低；环肽纳米管作为抗菌药物因种类稀少而需设计更多特殊结构等。由于细菌耐药性日趋增加，甚至有可能演变为全球性危机，故近几年研究者主要将天然环肽进行结构设计来发挥其抗菌作用。例如采用以细胞穿透肽作为母核，经过化学修饰以稳定多肽的α-螺旋构象，或者对 N-甲基化的肽进行体外进化研究以及将体外进化技术及从头设计策略同随机多肽库筛选相结合等手段。相信这些新兴手段的出现对于研制新型的抗菌环肽药物来治疗禽类细菌性疾病将起到更有力的推动作用。总之，开发环肽作为抗菌药物已成为确保养禽业的健康发展的重要途径。

参 考 文 献

[1] Ćupić V, Turubatović L, Antonijević B,et al. Rational use of drugs in veterinary medicine and food safety. Journal of Hygienic Engineering and Design, 2013,4:20-25.

[2] Altekruse SF, Cohen ML, Swerdlow DL. Emerging foodborne diseases. Emerging infectious diseases, 1997,3(3):285-293.

[3] Mor-Mur M, Yuste J. Emerging Bacterial Pathogens in Meat and Poultry: An Overview. Food and Bioprocess Technology, 2009, 3(1):24-35.

[4] Jennings JL, Sait LC, Perrett CA, et al. Campylobacter jejuni is associated with, but not sufficient to cause vibrionic hepatitis in chickens. Vet Microbiol, 2011, 149(1-2):193-199.

[5]Chaves Hernández AJ. Poultry and Avian Diseases. In: Encyclopedia of Agriculture and Food Systems. edn. Oxford: Academic Press, 2014: 504-520.

[6]Hoon J S. Cyclic Peptides as Therapeutic Agents and Biochemical Tools. Biomolecules & Therapeutics, 2012, 20(1):19-26.

[7] Borthwick A D. 2, 5-Diketopiperazines: synthesis, reactions, medicinal chemistry, and bioactive natural products. Cheminform, 2012, 112(7):3641-3716.

[8] Listed N. Discovery and applications of naturally occurring cyclic peptides. Drug Discovery Today Technologies, 2012, 9(1):1-70.

[9] Gause G F, Brazhnikova M G. Gramicidin S and its use in the Treatment of Infected Wounds. Nature, 1944, 154(3918):703.

[10] Ovchinnikov Y A, Ivanov V T. ChemInform Abstract: CONFORMATIONAL STATES AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF CYCLIC PEPTIDES. Tetrahedron, 1975, 31(18):2177-2209.

[11] Conti E, Stachelhaus T, Marahiel M A, et al. Structural basis for the activation of phenylalanine in the non-ribosomal biosynthesis of gramicidin S. Embo Journal, 1997, 16(14):4174-4183.

[12] Velkov T, Roberts K D, Nation R L, et al. Pharmacology of polymyxins: new insights into an 'old' class of antibiotics. Future Microbiology, 2013, 8(6):711-724.

[13] Yoshino N, Endo M, Kanno H, et al. Polymyxins as Novel and Safe Mucosal Adjuvants to Induce Humoral Immune Responses in Mice . Plos One, 2013, 8(4):225-227.

[14] Schäfer M, Schneider T R, Sheldrick G M. Crystal structure of vancomycin. Structure, 1996, 4(12):1509-1515

[15] Nicolaou K C, Boddy C N, Bräse S, et al. Chemistry, Biology, and Medicine of the Glycopeptide Antibiotics. Angewandte Chemie, 1999, 30(45):2096-2152.

[16] Liskamp R M J, Rijkers D T S, Bakker S E. Bioactive Macrocyclic Peptides and Peptide Mimics. Modern Supramolecular Chemistry: Strategies for Macrocycle Synthesis, 2008,1-27.

[17] Armando G R, Andrew S R, Kamal H. Daptomycin: an evidence-based review of its role in the treatment of Gram-positive infections. Infection & Drug Resistance, 2016, 9(1):47-58.

[18] Kaya S, Yilmaz G, Kalkan A, et al. Treatment of Gram-positive left-sided infective endocarditis with daptomycin. Journal of Infection & Chemotherapy, 2013, 19(4):698-702.

[19] Xing Y, Wang W, Dai S, et al. Daptomycin exerts rapid bactericidal activity against Bacillus anthracis without disrupting membrane integrity. 中国药理学报, 2014, 35(2):211-218.

[20] Pogliano J, Pogliano N, Silverman J A. Daptomycin-Mediated Reorganization of Membrane Architecture Causes Mislocalization of Essential Cell Division Proteins. Journal of Bacteriology, 2012, 194(17):4494-4504.

[21] Huang E, Guo Y, Yousef A E. Draft Genome Sequence of Paenibacillus sp. Strain OSY-SE, a Bacterium Producing the Novel Broad-Spectrum Lipopeptide Antibiotic Paenibacterin. Journal of Bacteriology, 2012, 194(22):6306.

[22] Huang E, Guo Y, Yousef A E. Biosynthesis of the new broad-spectrum lipopeptide antibiotic paenibacterin in Paenibacillus thiaminolyticus OSY-SE. Research in Microbiology, 2014, 165(3):243-251.

[23] Qin C, Xu C, Zhang R, et al. On-resin cyclization and antimicrobial activity of Laterocidin and its analogues. Tetrahedron Letters, 2010, 51(9):1257-1261.

[24] Kaweewan I, Hemmi H, Komaki H, et al. Isolation and structure determination of new antibacterial peptide curacomycin based on genome mining. Asian Journal of Organic Chemistry,

2017,6(12):1838-1844.

[25] Gong A D, Li H P, Yuan Q S, et al. Antagonistic Mechanism of Iturin A and Plipastatin A from Bacillus amyloliquefaciens S76-3 from Wheat Spikes against Fusarium graminearum. Plos One, 2015, 10(2):0116871.

[26] Lee Y, Phat C, Hong S C. Structural diversity of marine cyclic peptides and their molecular mechanisms for anticancer, antibacterial, antifungal, and other clinical applications. Peptides, 2017, 95:94-105.

[27] Matsunaga S, Fusetani N, Konosu S. Bioactive marine metabolites VI. Structure elucidation of discodermin a, an antimicrobial peptide from the marine sponge Discodermia kiiensis. Tetrahedron Letters, 1985, 25(45):5165-5168.

[28] Oterogonzález A J, Magalhães B S, Garciavillarino M, et al. Antimicrobial peptides from marine invertebrates as a new frontier for microbial infection control. Faseb Journal, 2010, 24(5):1320-1334.

[29] Eom S H, Kim Y M, Kim S K. Marine bacteria: potential sources for compounds to overcome antibiotic resistance. Applied Microbiology & Biotechnology, 2013, 97(11):4763-4773.

[30] Manoharan R K, Brindha P V, Srigopalram S, et al. Studies on a marine Streptomyces fradiae BW2-7 producing glycopeptide antibiotic Vancomycin effective against skin pathogens. 2014, 2(11):746-761.

[31] Kitani S, Ueguchi T, Igarashi Y, et al. Rakicidin F, a new antibacterial cyclic depsipeptide from a marine sponge-derived Streptomyces sp. Journal of Antibiotics, 2017,71(1):139-141.

[32] Kozuma S, Hirotatakahata Y, Fukuda D, et al. Identification and biological activity of ogipeptins, novel LPS inhibitors produced by marine bacterium. Journal of Antibiotics, 2016, 70(1):79-83.

[33] Li H Y, Matsunaga S, Fusetani N. Halicylindramides A-C, antifungal and cytotoxic depsipeptides from the marine sponge Halichondria cylindrata. Journal of Medicinal Chemistry, 1995, 51(8):338-343.

[34] Youssef D T, Shaala L A, Mohamed G A, et al. Theonellamide G, a potent antifungal and cytotoxic bicyclic glycopeptide from the Red Sea marine sponge Theonella swinhoei. Marine Drugs, 2014, 12(4):1911-1923.

[35] Zhang X, Jacob M R, Rao R R. Antifungal Cyclic Peptides from the Marine Sponge Microscleroderma herdmani. Res Rep Med Chem, 2012, 2:7-14

[36] Niggemann J, Bozko P, Bruns N, et al. Baceridin, a Cyclic Hexapeptide from an Epiphytic Bacillus Strain, Inhibits the Proteasome. Chembiochem, 2014, 15(7):1021-1029.

[37]Ishihara K, Sobue M, Uemura D, et al. N -acetylgalactosamine 4,6-bissulfate in rat urine I. Isolation, identification and chemical synthesis. Biochimica Et Biophysica Acta, 1976, 437(2):416-430.

[38]Von D H, Dieckmann R, Pavela-Vrancic M. The nonribosomal code. Chemistry & Biology, 1999, 6(10):273-279.

[39] Kohli R M, Walsh C T, Burkart M D. Biomimetic synthesis and optimization of cyclic peptide antibiotics. Nature. 2002, 418(6898):658-661.

[40] And Q X, Pei D. High-Throughput Synthesis and Screening of Cyclic Peptide Antibiotics. Journal of Medicinal Chemistry, 2007; 50(13):3132-3137.

[41] Oddo A, Thomsen T T, Britt H M, et al. Modulation of Backbone Flexibility for Effective Dissociationof Antibacterial and Hemolytic Activity in Cyclic Peptides. Acs Medicinal Chemistry Letters, 2016, 7(8):741-745.

[42]Abraham T, Prenner EJ, Lewis RN, et al. Structure-activity relationships of the antimicrobial peptide gramicidin S and its analogs: aqueous solubility, self-association, conformation, antimicrobial activity and interaction with model lipid membranes. Biochimica et biophysica acta, 2014, 1838(5):1420-1429.

[43] Oh D, Sun J, Nasrolahi S A, et al. Antibacterial activities of amphiphilic cyclic cell-penetrating peptides against multidrug-resistant pathogens. Molecular Pharmaceutics, 2014, 11(10):3528-3536.

[44] Falanga A, Nigro E, De Biasi M G, et al. Cyclic Peptides as Novel Therapeutic Microbicides: Engineering of Human Defensin Mimetics. Molecules, 2017, 22(7):1217.

[45] Scudiero O, Nigro E, Cantisani M, et al. Design and activity of a cyclic mini-β-defensin analog: a novel antimicrobial tool. International Journal of Nanomedicine, 2015, 10:6523-6539.

[46] Sun L, Zheng C, Webster T J. Self-assembled peptide nanomaterials for biomedical applications: promises and pitfalls. International Journal of Nanomedicine, 2017, 12:73-86.

[47] Clark T D, And L K B ‡, Ghadiri M R. Self-Assembling Cyclic β3-Peptide Nanotubes as Artificial Transmembrane Ion Channels. Journal of the American Chemical Society, 1998, 120(4):651-656.

[48] Fernandezlopez S, Kim H S, Choi E C, et al. Antibacterial agents based on the cyclic d,l-|[alpha]|-peptide architecture. Nature, 2001, 412(6845):452-455.

[49] Zorzi A, Deyle K, Heinis C. Cyclic peptide therapeutics: past, present and future. Current Opinion in Chemical Biology, 2017, 38:24-29.

[50] Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. Clinical microbiology reviews, 2000, 13(4):686-707.

[51] Reynolds PE. Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology, 1989, 8(11):943-950.

[52] Wijesekara PNK, Kumbukgolla WW, Jayaweera J, Rawat D. Review on Usage of Vancomycin in Livestock and Humans: Maintaining Its Efficacy, Prevention of Resistance and Alternative Therapy. Vet Sci, 2017, 4(1):6.

[53]Klinker KP, Borgert SJ. Beyond Vancomycin: The Tail of the Lipoglycopeptides. Clin Ther, 2015, 37(12):2619-2636.

[54]Patel S, Ahmed S, Eswari JS. Therapeutic cyclic lipopeptides mining from microbes: latest strides and hurdles. World journal of microbiology & biotechnology, 2015, 31(8):1177-1193.

[55]Srinivas N, Jetter P, Ueberbacher BJ, Werneburg M, Zerbe K, Steinmann J, Van der Meijden B, Bernardini F, Lederer A, Dias RL *et al*. Peptidomimetic antibiotics target outer-membrane biogenesis in Pseudomonas aeruginosa. Science, 2010, 327(5968):1010-1013.